

Aus dem Institut für Humangenetik der Philipps-Universität Marburg

Direktor : Prof. Dr. med. G. G. Wendt

**Über die Altersabhängigkeit der
Monoaminoxidase-Aktivität
in einigen Organen der Ratte**

Inaugural-Dissertation

zur

**Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde
des Fachbereichs Humanmedizin**

der

Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

Claus Dieter Schaber

aus Freudenstadt

Marburg/Lahn 1974

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

Aus dem Institut für Humangenetik der Philipps-Universität Marburg

Direktor : Prof. Dr. med. G. G. Wendt

Über die Altersabhängigkeit der Monoaminoxidase-Aktivität in einigen Organen der Ratte

Inaugural-Dissertation

zur

**Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde
des Fachbereichs Humanmedizin**

der

Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

Claus Dieter Schaber

aus Freudenstadt

Marburg/Lahn 1974

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg am 21. Dezember 1974
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. H. Oepen
Referent: Prof. Dr. med. H. Oepen
Correferent: Prof. Dr. H. Schnell

Meiner Mutter in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. <u>Einleitung</u>	7
II. <u>Material und Methodik</u>	9
A. <u>Untersuchungsmaterial</u>	9
1. Versuchstiere	9
2. Gewinnung des Untersuchungsmaterials	10
B. <u>Methode</u>	10
1. Prinzip	10
2. Reagentien	10
3. Versuchsablauf	11
III. <u>Ergebnisse</u>	12
A. <u>Vorversuche zur Methode</u>	12
1. Schütteln der Proben während der Inkubation	12
2. Zentrifugieren der Proben ohne Verschuß	12
B. <u>Die Abhängigkeit des Gewichts vom Alter der untersuchten Ratten</u>	13
C. <u>Untersuchung der MAO-Aktivität bei Ratten unterschiedlichen postnatalen Alters in verschiedenen Organen</u>	15
1. Großhirn mit Hirnstamm	16
2. Kleinhirn	18
3. Lunge	20
4. Herz	22
5. Leber	24
6. Niere	26
7. Dünndarm	28
8. Dickdarm	30
9. Hoden	32

	Seite
IV. <u>Diskussion</u>	34
A. <u>Material und Methode</u>	34
1. Zum Tiermaterial	34
2. Zur Methode	34
B. <u>Zur Altersabhängigkeit</u>	35
V. <u>Zusammenfassung</u>	40
VI. <u>Literaturverzeichnis</u>	41

I. Einleitung

Die Monoaminoxidase (MAO) fand in letzter Zeit zunehmendes Interesse wegen ihrer Rolle im Stoffwechsel der Neurotransmitter. Die Aufmerksamkeit richtete sich dabei allgemein vor allem auf das Zentralnervensystem und im Zusammenhang mit pharmakotherapeutischen Erfahrungen auf die Rolle dieses Enzyms bei psychotischen und extrapyramidalmotorischen Erkrankungen. Letztere treten häufig als vorzeitige Alterserscheinungen, zum Teil auch als Folgen von Entwicklungsstörungen auf.

Es ist bekannt, daß Enzyme ihre Aktivität im Laufe der Entwicklung und Rückbildung ändern können; das gilt zum Beispiel für die Serum-Kreatin-Phosphokinase (FERANDI et al. (3)), die Asparaginase (MC GEE et al. (20)), die Laktat-Dehydrogenase (GERLACH und FLEGELER (7)), die Glykogensynthetase, Phosphorylase, Phosphorylasekinase und Adenylcyclase (PIRAS und PIRAS (24)), die Serin-Dehydratase (THORNDIKE (35)) und die Pankreas-Esterase (MACHOVICH (19)).

Für die Monoaminoxidase fanden PRANGE et al. (27) in Leber, Herz und Gehirn, KUZUYA und NAGATSU (17) in Leber, Niere und Gehirn und GHOSH und GUHA (8) im Gehirn von Ratten, ROBINSON et al. (28) ähnlich wie FREICKMANN (6) im Gehirn von Menschen und HERZ (10) im Gehirn von Hunden altersabhängige Veränderungen der MAO-Aktivität. Leider sind die Werte der genannten Autoren nicht direkt miteinander vergleichbar, da die Enzymaktivitäten mit verschiedenen Methoden gemessen wurden.

Deshalb erschien es sinnvoll, nicht nur unter genau definierten Bedingungen, sondern auch mit Hilfe einer einzigen Methode die Altersabhängigkeit der MAO-Aktivität in neun wichtigen Organen eines Säugetieres (Großhirn mit Hirnstamm, Kleinhirn, Lunge, Herz, Leber, Niere, Dünndarm, Dickdarm und Hoden)

systematisch zu untersuchen.

Über entsprechende Befunde an Ratten des Stammes Wistar AF/Han wird in der folgenden Arbeit berichtet.

II. Material und Methodik

A. Untersuchungsmaterial

1. Versuchstiere

Die Versuche wurden an Ratten des Stammes Wistar AF/Han (bezogen vom Zentralinstitut für Versuchstierzucht in Hannover) aus eigener Koloniezucht durchgeführt. Die Tiere waren unter den üblichen Laborbedingungen (normales Tageslicht, Temperatur ca. 20°C, nicht gleiche Luftfeuchtigkeit) aufgewachsen. Gehalten wurden die Ratten in Makrolon-Käfigen; sie erhielten die Standard-Diät Altromin R (der Firma Altromin GmbH, Lage/Lippe) und Leitungswasser ad libitum. Aus dieser Zucht wurden die Tiere des jeweils gewünschten Alters entnommen.

Insgesamt wurden 44 Ratten aus 12 Altersstufen für vorliegende Versuche herangezogen (Tab. 1).

	Alter post partem	Zahl der untersuchten Tiere	Geschlecht	Gewicht MW in g
Versuch 1	3 Stunden	8	weiblich u. männlich	6
Versuch 2	1 Tag	7	weiblich u. männlich	5
Versuch 3	14 Tage	6	1 weiblich u. 5 männlich	29
Versuch 4	22 Tage	4	4 männlich	48
Versuch 5	28 Tage	4	3 weiblich 1 männlich	53
Versuch 6	34 Tage	3	3 weiblich	75
Versuch 7	6 Wochen	3	3 männlich	133
Versuch 8	7 Wochen	2	2 männlich	177
Versuch 9	8 Wochen	2	2 männlich	200
Versuch 10	12 Wochen	2	2 männlich	280
Versuch 11	12 Wochen u. 4 Tage	2	2 männlich	277
Versuch 12	6 Monate	1	1 männlich	392

Tab. 1: Alter post partem, Geschlecht, Zahl der untersuchten Tiere und Gewicht (Mittelwert) der Ratten.

2. Gewinnung des Untersuchungsmaterials

Um eine mögliche Beeinflussung der MAO-Aktivität durch den Tagesrhythmus der Ratten zu vermeiden, wurden die Tiere stets um 9⁰⁰ Uhr in Äthernarkose durch Dekapitation getötet. Nach SCHNEIDER (31) hat die Äthernarkose keinen Einfluß auf die MAO-Aktivität.

Es wurden folgende Organe herauspräpariert: Großhirn mit Hirnstamm und Kleinhirn ⁺⁾ , Lunge, Herz, Leber, Niere, Dünndarm, Dickdarm und Hoden.

Die Organe wurden nach Entnahme mit Hilfe von Fließpapier grob entblutet.

Der Darm wurde durch vorsichtiges Ausdrücken entleert.

Bis zur weiteren Verarbeitung wurden die Organproben im Kühlschrank bei 4°C aufbewahrt.

B. Methode

1. Prinzip

Es wurde die von POPOV und Mitarbeitern 1971 (26) angegebene und von SCHRÖDER 1973 (32) und SCHNEIDER (31) für hiesige Laborverhältnisse überprüfte Methode benutzt. Das Prinzip ist folgendes: Durch Katalyse der Monoaminoxidase wird bei der oxydativen Desaminierung der Monoamine ein instabiler Aldehyd frei, welcher mit dem zugegebenen Semicarbazid ein Aldehydsemicarbazon bildet. Dieser Aldehydsemicarbazon-Komplex ist stabil und wird photometrisch im UV-Bereich gemessen. Der gemessene Extinktionswert stellt ein Maß für die MAO-Aktivität dar.

2. Reagentien

0,25 m Sucrose-Lösung;

Natrium-Phosphatpuffer nach Sörensen (ph 7,8);

Semicarbazidhydrochlorid (50 µMol/ml), eingestellt mit

⁺⁾ Nach BENNINGHOFF (2)

10 %iger NaOH-Lösung auf pH 7,8;
Tyramin gelöst in aqua dest. ($6 \mu\text{Mol/ml}$);
0,6 n Perchlorsäure (HClO_4).

Die Lösungen wurden im Kühlschrank bei $+4^\circ \text{C}$ aufbewahrt.

3. Versuchsablauf

Das oben beschriebene Organmaterial wurde mit Schere und Skalpell grob zerkleinert. Dann wurden die einzelnen Gehirn- und Organproben gewogen. Unter Zusatz von drei Teilen Sucrose pro Teil Untersuchungsmaterial wurden die Proben in einem Glashomogenisator mit Glas- bzw. Teflonstempel nach Potter-Elvehjem etwa zwei Minuten lang homogenisiert. Pro Versuch wurden je Probe vier Zentrifugenbecher aus Polyäthylen mit je 0,2 ml Homogenat beschickt. Mit der automatischen Pipette wurden jeder Probe 2,8 ml Substrat zugegeben. Das Substrat bestand aus:

1,5 ml Natrium-Phosphatpuffer
0,5 ml Tyramin-Lösung
0,5 ml Semicarbazidhydrochlorid
0,3 ml Aqua bidest.

In die als Leerwert gekennzeichneten Zentrifugenbecher wurde sofort je 1 ml Perchlorsäure hinzugegeben, um hier durch Ent-eiweißung eine Enzymkatalyse zu verhindern. Es folgte eine 20 minütige Inkubation der abgedeckten Proben im Wasserbad bei 37°C . Danach wurde die Reaktion in den Enzymproben durch Zugabe von 1 ml Perchlorsäure gestoppt.

Alle Proben, einschließlich der Leerwerte, wurden verschlossen und 20 Minuten lang bei $100\,000 \times g$ zentrifugiert.

Die Extinktionen der klaren Überstände wurden in einem Spektral-photometer gegen die dazugehörigen Leerwerte in Quarzküvetten von 10 mm Schichtdicke bei 235 nm gemessen.

Die gefundenen Werte für die Enzymkatalyse werden als Extink-tions-Werte angegeben.

III. Ergebnisse

A. Vorversuche zur Methode

Es wurden zwei Vorversuche zur Methode durchgeführt, welche zeigen sollten, ob die Enzymbestimmungsmethode für die MAO-Aktivität verbessert werden konnte.

1. Schütteln der Proben während der Inkubation

Abweichend von der in II.B.3. beschriebenen Methode wurden die Proben während der Inkubation geschüttelt. Parallel dazu wurden Kontrollproben mit demselben Homogenat ohne Schütteln bei 37° C inkubiert.

Es ergaben sich für die nicht geschüttelten Proben ein Mittelwert der Extinktionen von 0,28, für die geschüttelten Proben ein Mittelwert von 0,30.

Resultat: Durch Schütteln während der Inkubation konnte lediglich ein Anstieg der MAO-Aktivität um 7% gegenüber den nicht geschüttelten Proben festgestellt werden.

2. Zentrifugieren der Proben ohne Verschluss

Bei der in II.B.3 beschriebenen Methode werden die Proben verschlossen zentrifugiert. Nach dieser Methode wurde ein Versuch durchgeführt und die Extinktionen photometrisch gemessen. Danach wurden die gemessenen Überstände wieder in Zentrifugenbecher gegeben, unverschlossen nochmals 10 Minuten lang zentrifugiert und erneut gemessen.

Es ergaben sich ein Mittelwert von 0,28 für unverschlossene und ein Mittelwert von 0,25 für verschlossene Proben.

Resultat: Beim Zentrifugieren der Proben mit unverschlossenen Zentrifugenbechern wurde eine Extinktionserhöhung von 12% gefunden.

Zusammenfassung: Nach Schütteln der Proben während der Inkubation wurde eine geringe Erhöhung der Extinktion, beim Zentrifugieren von unverschlossenen Zentrifugenbechern eine stärkere Erhöhung gefunden. Trotzdem wurde in Zukunft bei der Inkubation nicht geschüttelt und verschlossen zentrifugiert (s. Seite 35).

B. Die Abhängigkeit des Gewichts vom Alter der untersuchten Ratten

Das Gewicht der bei III.C. (s.S. 15) untersuchten Ratten des Stammes Wistar AF/Han wurde in Äthernarkose bestimmt. So erhielten wir Gewichtsangaben für Ratten aus zwölf Altersstufen, welche denen in III.C. entsprechen. Die gefundenen Gewichte wurden gemittelt und die Standardabweichungen errechnet (Tab.2).

Alter der Ratten	Zahl der untersuchten Ratten	Geschlecht u. Tiergewicht in Gramm	Tiergewicht MW in Gramm
3 Stunden	8	5,4;5,8;6,2;6,3 6,2;6,1;5,9;6,2	6,0 ±0,3
1 Tag	7	4,8;5,1;5,3;5,0 4,9;4,6;5,3	5,0 ±0,3
14 Tage	6	♀ : 28,5 ♂ : 29,5;28,8;30,5 28,9;29,8	29,3 ±0,7
22 Tage	4	♂ : 49,3;47,2;45,7 50,2	48,1 ±2,0
4 Wochen	4	♀ : 49,4;46,4;43,7 ♂ : 71,9	52,9 ±12,9
4 Wochen u. 6 Tage	3	♀ : 80,0;78,0;68,0	75,0 ±6,4
6 Wochen	3	♂ : 126 131 141	133,0 ±7,6
7 Wochen	2	♂ : 177,0 177,5	177,3 ±0,4
8 Wochen	2	♂ : 203,0 196,0	199,5 ±5,0
12 Wochen	2	♂ : 296,0 263,0	279,5 ±23,0
12 Wochen u. 4 Tage	2	♂ : 283,0 270,0	276,5 ± 9,2
6 Monate	1	♂ : 392,0	392,0 ±0

Tab. 2: Alter, Zahl, Geschlecht, Gewicht und Mittelwerte mit SD der untersuchten Ratten.

Die graphische Darstellung (Abb. 1) zeigt nochmals den Zusammenhang zwischen Alter und Gewicht dieses Rattenstammes. Die Standardabweichungen sind so gering, daß sie bei dem gewählten Maßstab der Übersicht wegen nicht eingezeichnet wurden. Das Ende der Säugezeit (nach ca. 22 Tagen) und der Eintritt der Geschlechtsreife (ca. 8 Wochen) sind zusätzlich in der Zeichnung markiert.

Die Alters-Gewichts-Kurve zeigt während der Säugezeit einen geringen Anstieg des Gewichts. In der Folgezeit, bis zur Erlangung der Geschlechtsreife, liegt ein steilerer Anstieg des Gewichts pro Zeiteinheit vor, während er danach mit zunehmendem Alter wieder geringer wird.

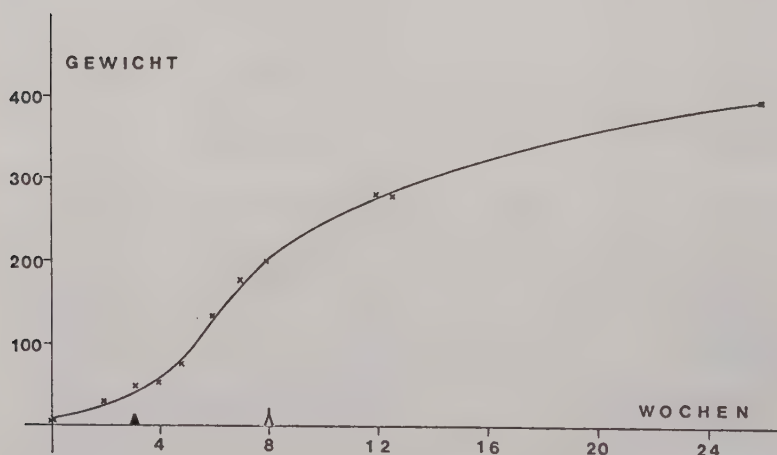


Abb. 1: Zusammenhang zwischen Alter und Gewicht bei Ratten des Stammes Wistar AF/Han.

Ordinate: Gewicht in Gramm.

Abszisse: Alter in Wochen

▲ : Ende der Säugezeit

λ : Datum der Geschlechtsreife

C. Untersuchung der MAO-Aktivität bei Ratten unterschiedlichen postnatalen Alters in verschiedenen Organen

Zu dieser Untersuchung wurden 44 Ratten aus zwölf Altersstufen herangezogen (s. Tab. 1). Die MAO-Aktivität wurde in folgenden Organen untersucht:

Großhirn mit Hirnstamm
Kleinhirn
Lunge
Herz
Leber
Niere
Dünndarm
Dickdarm
Hoden

Zur graphischen Darstellung

Es wurden je Altersgruppe und Organ drei Enzymbestimmungen durchgeführt. Diese wurden kurz darauf wiederholt. Von den erhaltenen sechs Einzelwerten pro Organ und Altersgruppe wurden die zugehörigen Mittelwerte mit SD errechnet. Die folgenden Abbildungen zeigen die Abhängigkeit der MAO-Aktivität vom postnatalen Lebensalter nach Organen geordnet. Auf der Ordinate ist die Extinktion E. bei 235 nm, auf der Abszisse das Alter der Ratten dargestellt. Zusätzlich wurde noch das Ende der Säugezeit für Jungratten (nach ca. 22 Tagen) und das Datum der Geschlechtsreife (ca. 8 Wochen) in den Zeichnungen markiert.

Für alle graphischen Darstellungen wurde der gleiche Maßstab verwendet, denn so ist es möglich, die einzelnen Organe miteinander zu vergleichen.

1. Großhirn mit Hirnstamm

Für das Großhirn mit Hirnstamm konnte eine Zunahme der MAO-Aktivität gefunden werden, und zwar eine Zunahme der Extinktion von 0,07 auf 0,38. Dies bedeutet einen Anstieg um das 5 - 6 fache (s. Abb. 2).

Die größte Steilheit der Kurve zeigte sich in den ersten vier Lebenswochen. Die größten Aktivitäten wurden bei sechs Wochen alten Ratten gemessen. Über den weiteren Versuchszeitraum blieben diese Aktivitäten erhalten.

Das Ende der Säugezeit hatte keinen Einfluß auf die MAO-Aktivität. Bei Beginn der Geschlechtsreife war die maximale Aktivität schon erreicht.

Abb. 2: MAO-Aktivität im Großhirn mit Hirnstamm von Ratten unterschiedlichen postnatalen Alters.

Ordinate: Extinktion E, bei 235 nm.

Abszisse: Lebensalter der Tiere.

▲ : Ende der Säugezeit.

△ : Datum der Geschlechtsreife.

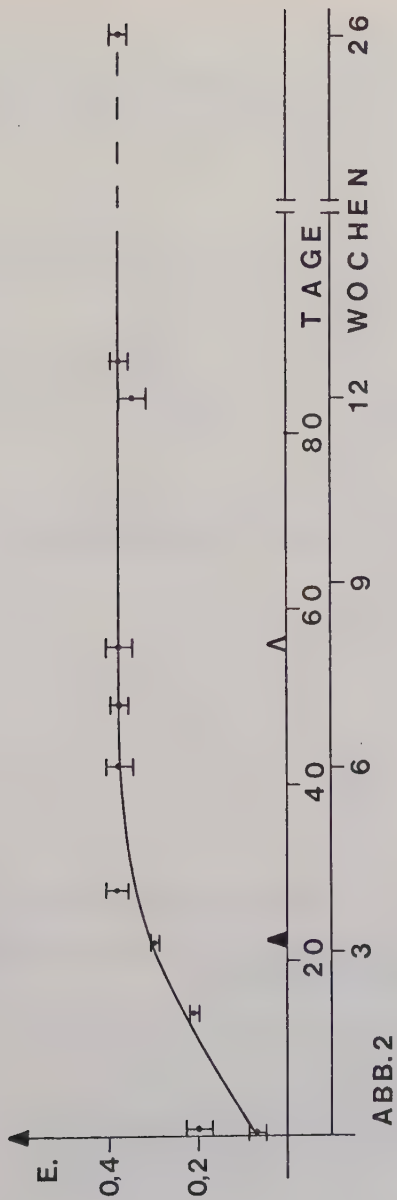


ABB. 2

2. Kleinhirn

Die Untersuchungen am Kleinhirn konnten erst bei Ratten durchgeführt werden, die älter als zwei Wochen waren. Das Untersuchungsmaterial jüngerer Tiere reichte für eine Bestimmung noch nicht aus.

Ähnlich wie beim Großhirn mit Hirnstamm wurde eine 5 - 6 fache Aktivitätszunahme gefunden, und zwar eine Zunahme der Extinktion von 0,07 auf 0,39 (siehe Abb. 3).

Im Unterschied zum Großhirn steigt die Enzymaktivität beim Kleinhirn auch über das Alter von sechs Wochen hinaus noch an. Zu Anfang verläuft die Kurve steiler, gegen Ende flacht sie ab.

Weder die Beendigung der Säugezeit, noch das Erreichen der Geschlechtsreife hatten einen Einfluß auf die Aktivität.

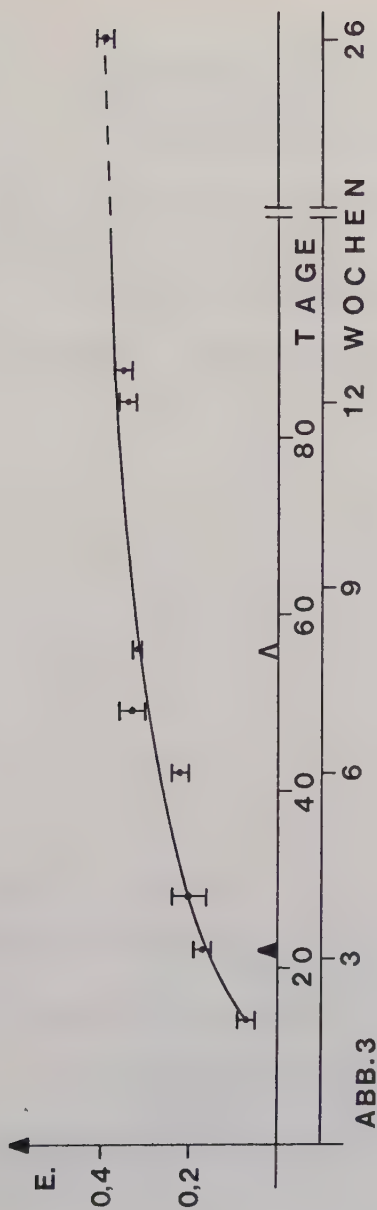
Abb. 3: MAO-Aktivität im Kleinhirn von Ratten unterschiedlichen postnatalen Alters.

Ordinate: Extinktion E. bei 235 nm.

Abszisse: Lebensalter der Tiere.

▲ : Ende der Säugezeit.

△ : Datum der Geschlechtsreife.



3. Lunge

Die MAO-Aktivität der Lunge verdoppelte sich von der Geburt bis zum Alter von sechs Monaten. Die niedrigste gemessene Extinktion betrug 0,13, die höchste 0,27 (Abb. 4).

In den ersten drei Wochen des postnatalen Lebens bleibt die MAO-Aktivität konstant, steigt mit Beendigung der Säugezeit langsam an, und erreicht bei zwölf Wochen ihren höchsten Wert, der über den weiteren Versuchszeitraum erhalten bleibt.

Bei Eintritt der Geschlechtsreife ist die maximale Enzymaktivität praktisch erreicht.

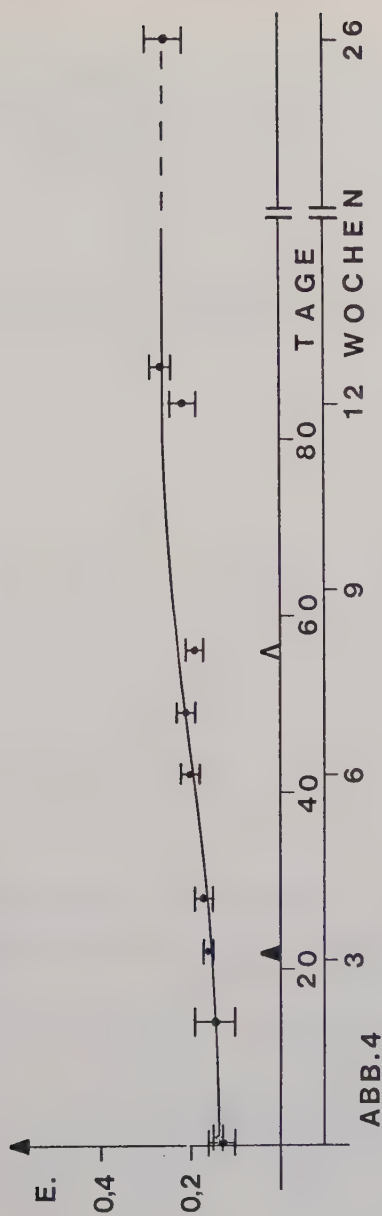
Abb. 4: MAO-Aktivität in der Lunge von Ratten unterschiedlichen postnatalen Alters.

Ordinate: Extinktion E. bei 235 nm.

Abszisse: Lebensalter der Tiere.

▲ : Ende der Säugezeit.

Λ : Datum der Geschlechtsreife.



4. Herz

Für das Herz konnte eine enorme Aktivitätssteigerung im Laufe der zunehmenden Altersstufen festgestellt werden. Die Aktivität nahm von der Geburt bis zum Alter von sechs Monaten um das 15 fache zu. Der niedrigste gemessenen Extinktionswert lag bei 0,09, der höchste bei 1,33 (s. Abb. 5).

In den ersten drei Lebenswochen verändert sich die Aktivität nicht. Nach Beendigung der Säugezeit steigt die Kurve langsam an und hat ab der Geschlechtsreife ihre größte Steilheit.

Abb. 5: MAO-Aktivität im Herz von Ratten unterschiedlichen postnatalen Alters.

Ordinate: Extinktion E. bei 235 nm.

Abszisse: Lebensalter der Tiere.

▲: Ende der Säugezeit.

Λ: Datum der Geschlechtsreife.

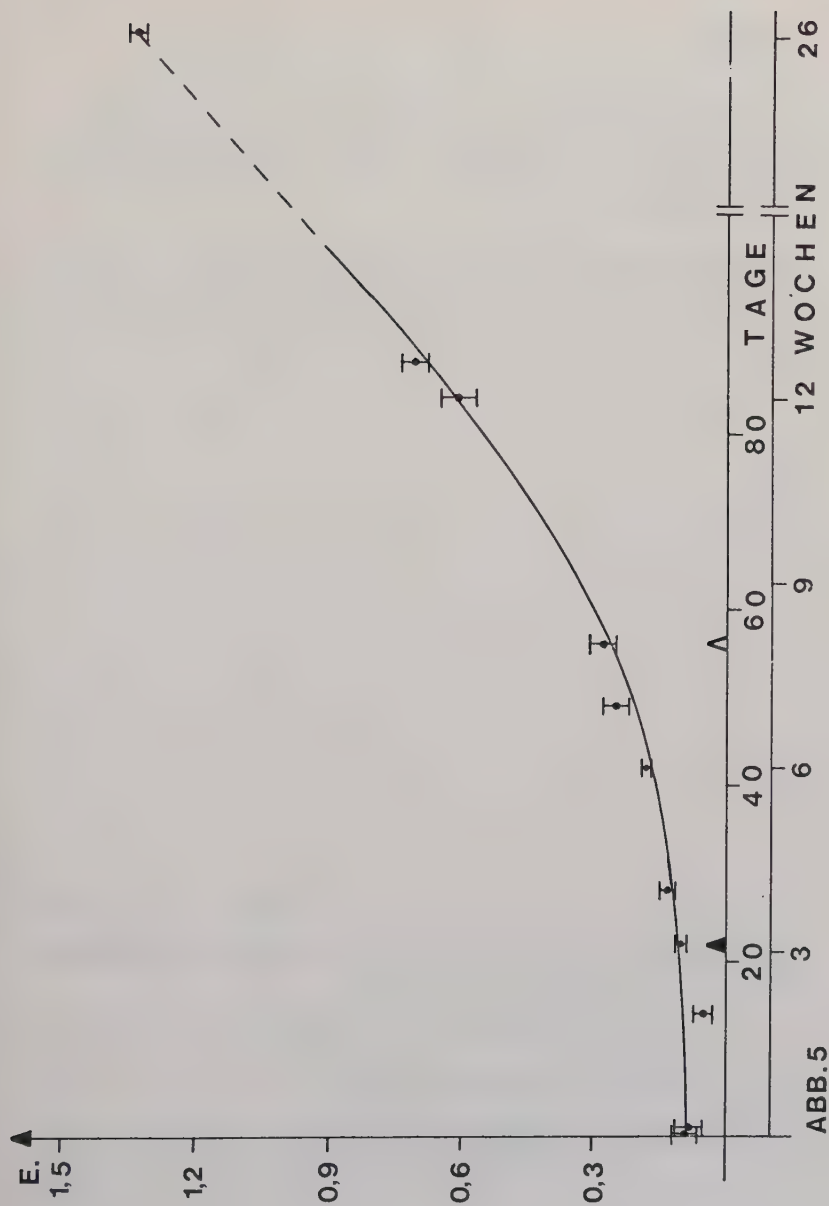


ABB. 5

5. Leber

Die Leber zeigte von der Geburt bis zum Alter von sechs Monaten einen Anstieg der MAO-Aktivität um das doppelte. Der niedrigste Extinktionswert wurde mit 0,42, der höchste mit 1,03 gefunden (Abb. 6).

Die Aktivität steigt während der Säugezeit stark an, mit Beginn der Geschlechtsreife hat sie ihre endgültige Höhe erreicht, die über den weiteren Versuchszeitraum erhalten bleibt.

Abb. 6: MAO-Aktivität in der Leber von Ratten unterschiedlichen postnatalen Alters.

Ordinate: Extinktion E. bei 235 nm.

Abszisse: Lebensalter der Tiere.

▲ : Ende der Säugezeit.

Λ : Datum der Geschlechtsreife.

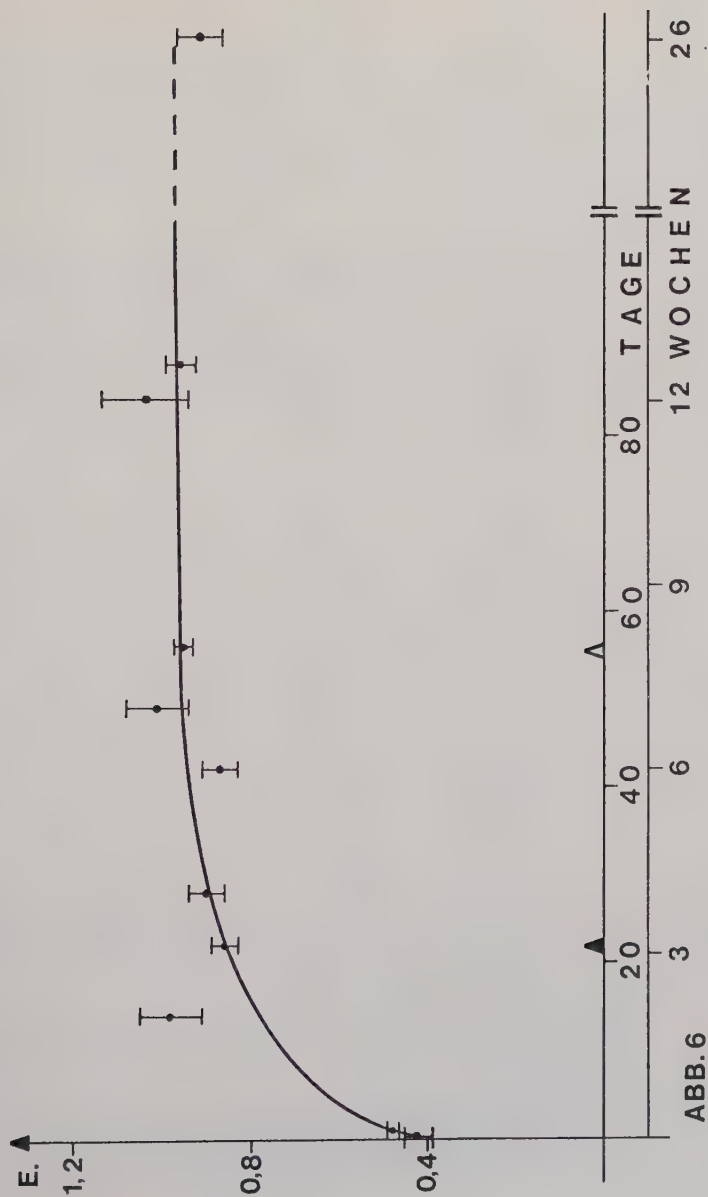


ABB. 6

6. Niere

Die MAO-Aktivität nimmt in der Niere mit zunehmendem Lebensalter um das 4 - 5 fache zu (Abb. 7).

Die niedrigste Extinktion wurde bei 0,09, die höchste mit 0,40 gemessen.

In den ersten drei Wochen des postnatalen Lebens der Ratten nimmt die Aktivität unwesentlich zu. Mit dem Ende der Säugezeit steigt sie dann stark an und hat mit Eintritt der Geschlechtsreife ihren höchsten Extinktionswert erreicht. In der folgenden Zeit bleibt die MAO-Aktivität dann konstant bei 0,39.

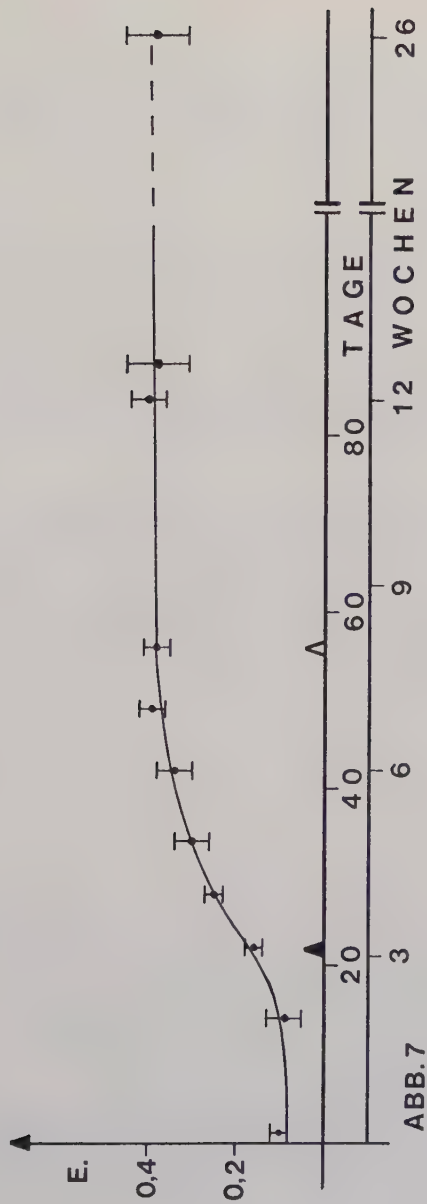
Abb. 7: MAO-Aktivität in der Niere von Ratten unterschiedlichen postnatalen Alters.

Ordinate: Extinktion E. bei 235 nm.

Abszisse: Lebensalter der Tiere.

▲: Ende der Säugezeit.

▲: Datum der Geschlechtsreife.



7. Dünndarm

Untersuchungen über die MAO-Aktivität im Dünndarm konnten erst bei Tieren angestellt werden, die 14 Tage und älter waren. Bei jüngeren Tieren konnte der Dünndarm nicht dargestellt werden.

Im Unterschied zu den bisher untersuchten Organen finden wir hier eine Zu- und Abnahme der MAO-Aktivität im untersuchten Zeitraum: Bis zum Alter von etwa vier Wochen steigt die Aktivität stark an, fällt aber dann ebenso stark bis zum Alter von neun Wochen wieder ab. Dieser Zeitpunkt entspricht etwa dem Eintritt der Geschlechtsreife. Danach finden wir einen erneuten, jedoch flacheren Anstieg der Enzymaktivität (Abb. 8).

Im gesamten Untersuchungszeitraum schwanken die Extinktionswerte in der eben beschriebenen Weise zwischen 0,83 und 1,37; der bei 26 Wochen alten Ratten gemessene Endwert liegt jedoch bei 1,06 und damit nur 0,12 Extinktionseinheiten über dem Anfangswert (14 Tage). Das bedeutet eine Aktivitätszunahme um nur das 0,1 fache.

Abb. 8: MAO-Aktivität im Dünndarm von Ratten unterschiedlichen postnatalen Alters.

Ordinate: Extinktion E. bei 235 nm

Abszisse: Lebensalter der Tiere.

▲ : Ende der Säugezeit.

Λ : Datum der Geschlechtsreife.

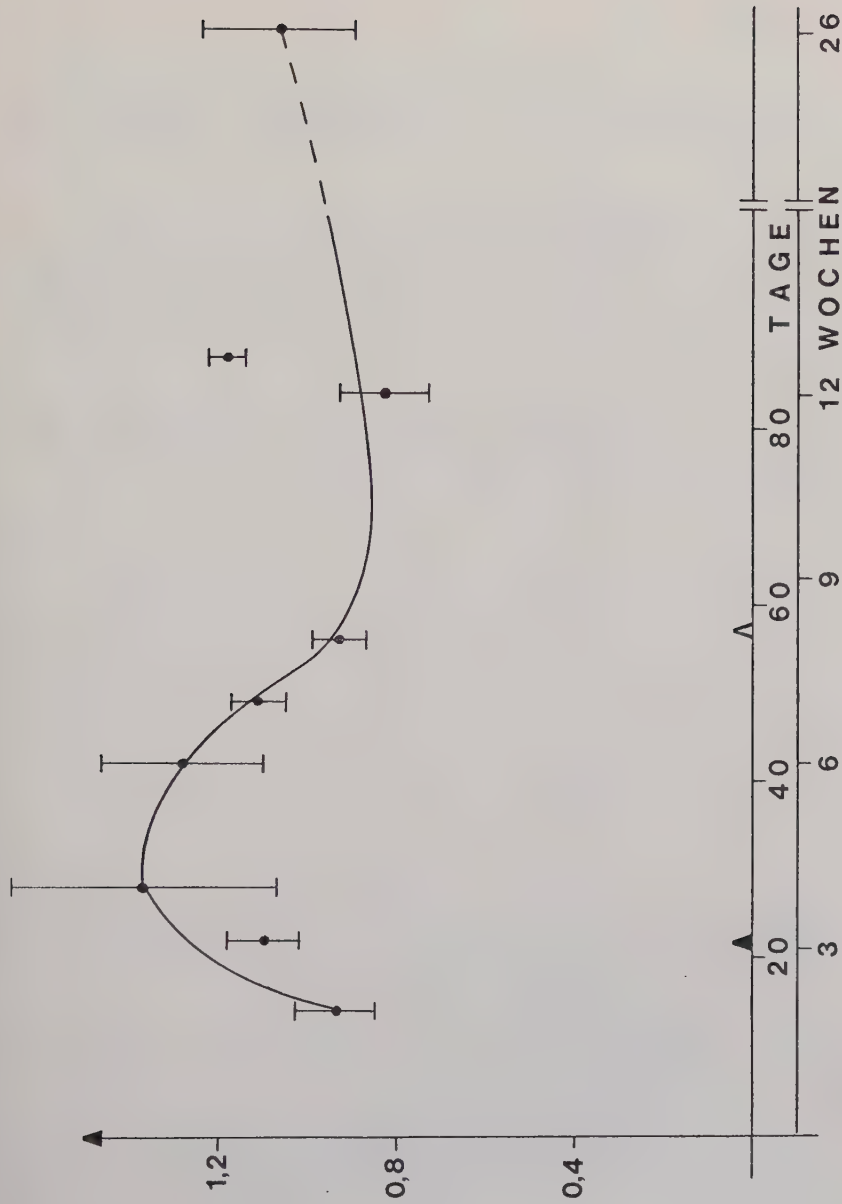


ABB. 8

8. Dickdarm

Auch beim Dickdarm liegen aus denselben Gründen wie beim Dünndarm erst Untersuchungen von Ratten vor, die 14 Tage und älter waren.

Ähnlich wie beim Dünndarm finden wir auch hier eine Zu- und Abnahme der MAO-Aktivität im untersuchten Zeitraum (Abb. 9): Die Aktivität steigt bis zur fünften Woche an, fällt dann bis zur achten Woche (Eintritt der Geschlechtsreife) wieder ab und steigt dann erneut an. Der gesamte Kurvenverlauf ist jedoch flacher als beim Dünndarm.

Die niedrigste Extinktion beträgt 0,17, die höchste 0,49. Im gesamten Untersuchungszeitraum nimmt die Aktivität um das 2 fache zu.

Abb. 9: MAO-Aktivität im Dickdarm von Ratten unterschiedlichen postnatalen Alters.

Ordinate: Extinktion E. bei 235 nm.

Abszisse: Lebensalter der Tiere.

▲ : Ende der Säugezeit.

Λ : Datum der Geschlechtsreife.

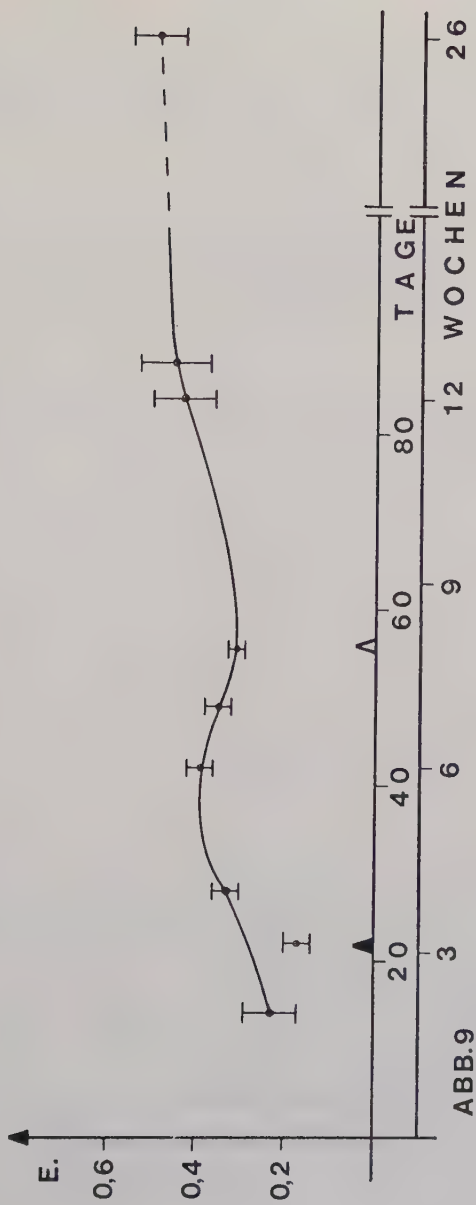


ABB.9

9. Hoden

Die Untersuchungen am Hoden konnten erst bei Ratten durchgeführt werden, die 14 Tage und älter waren. Das Untersuchungsmaterial jüngerer Tiere reichte für eine Bestimmung der MAO-Aktivität noch nicht aus.

Hier verhält sich die MAO-Aktivität am auffälligsten. Sie schwankt während des gesamten untersuchten Zeitraums nur geringfügig um einen konstanten Wert, der dazu noch sehr niedrig ist: Alle gefundenen Extinktionswerte liegen zwischen 0,05 und 0,10.

Das Ende der Säugezeit und der Eintritt der Geschlechtsreife hatten keinen Einfluß auf die MAO-Aktivität.

Abb. 10: MAO-Aktivität im Hoden von Ratten unterschiedlichen postnatalen Alters.

Ordinate: Extinktion E. bei 235 nm.

Abszisse: Lebensalter der Tiere.

▲: Ende der Säugezeit.

Λ: Datum der Geschlechtsreife.

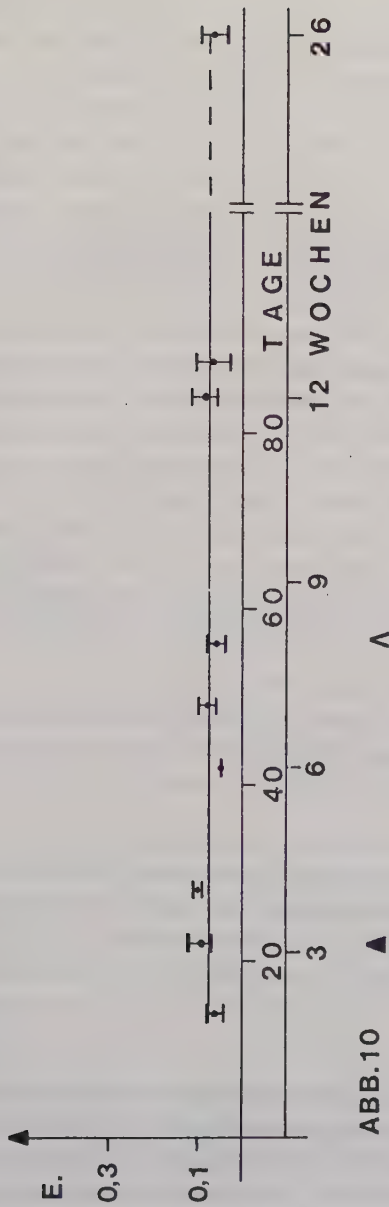


ABB.10

Λ

IV. Diskussion

A. Material und Methode

1. Zum Tiermaterial

Durch eigene Zucht von Wistar-Ratten (AF/Han) konnten stammesspezifische Unterschiede, sowie unterschiedliche Einflüsse der Umweltbedingungen ausgeschaltet und die Geburtstermine der Versuchstiere genau bestimmt werden.

Da die MAO-Aktivität während des Ovarial-Zyklus Schwankungen unterliegt, wie 1964 KOBAYASHI et al. (14), 1966 ZOLOVICK et al. (37) und SALSEDUC et al. (30) und 1970 KAMBERI und KOBAYASHI (11) festgestellt haben, wurden nach Möglichkeit männliche Ratten untersucht. Bei Jungratten konnte diese Auslese nicht immer verwirklicht werden, was aber im Zeitraum vor der Geschlechtsreife vertretbar erschien. Eventuelle geschlechtsspezifische Unterschiede, wie 1967 PRANGE et al. (27) und LEMAY und BERLINGUET (18) bei Ratten fanden, mußten in diesen wenigen Fällen in Kauf genommen werden.

Um unbeeinflußt von einem möglichen Tagesrhythmus zu sein, wie ihn 1970 AKINDELE (1) fand, wurden die Tiere immer zur selben Stunde getötet.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß wir versuchten, alle denkbaren inneren und äußeren Faktoren, die sich störend auswirken könnten, auszuschalten, um allein die Abhängigkeit der MAO-Aktivität vom Alter herauszufinden.

2. Zur Methode

Die weitgehend standardisierte Methode von POPOV et al. (26) bereitete keine besonderen Schwierigkeiten. Gewisse methodische Fehler waren bei der Herstellung von Homogenaten aus Darmgewebe nicht ganz zu vermeiden; sie gaben sich an relativ

großen Standardabweichungen zu erkennen. Trotzdem zeigten die Ergebnisse Regelmäßigkeiten, die dafür sprechen, daß auch die Aktivitätsbestimmungen an den Darmproben zuverlässiger ausfielen, als wir primär erwarten konnten. Bei den übrigen Organhomogenaten hielten sich die Standardabweichungen in erfreulich engen Grenzen.

Eine praktikable Verbesserung der Methodik ließ sich durch Schütteln der Proben während der Inkubation und durch Zentrifugieren mit unverschlossenen Röhrchen nicht erzielen. Gegenüber einer um 7% erhöhten Extinktion erschien der Aufwand des Schüttelns unangemessen. Eine Extinktionserhöhung um 12% durch offenes Zentrifugieren dürfte sowieso auf unkontrollierbare Wasserverdunstung und nicht auf erhöhten Substratumsatz zurückzuführen sein.

B. Zur Altersabhängigkeit

Großhirn mit Hirnstamm, Kleinhirn und Leber zeigen einen ähnlichen Anstieg der MAO-Aktivität, und zwar steigt die Aktivität bis zum Eintritt der Geschlechtsreife stark an und bleibt dann für das weitere Leben konstant. Die Aktivität bei neugeborenen Ratten beträgt sowohl beim Großhirn mit Hirnstamm als auch beim Kleinhirn 18% der Höchstwerte, bei der Leber 44%.

Damit bestätigen sich die Angaben von PRANGE et al. (27) und KUZUYA und NAGATSU (17), die einen Anstieg der MAO-Aktivität im Gehirn und in der Leber fanden. Ebenso berichten GHOSH und GUHA (8) von einer Aktivitätszunahme im Gehirn, wobei sie jedoch bei neugeborenen Ratten eine Aktivität von 30% des Höchstwertes angeben.

In den ersten drei Wochen des postnatalen Lebens zeigt die Niere keinen Anstieg der MAO-Aktivität. Sie liegt konstant bei 26% des Höchstwertes. Danach setzt ein starker Anstieg ein, welcher beim Erreichen der Geschlechtsreife beendet ist.

Fortan bleibt die Aktivität im untersuchten Zeitraum konstant. Unsere Ergebnisse stimmen nicht mit KUZUYA und NAGATSU (17) überein, welche schon am 10. postnatalen Tag den höchsten Wert gefunden haben. Eine Auslegung dieses Ergebnisses ist nicht möglich, denn einerseits läßt unsere Methode keine Zweifel offen, andererseits bietet die Mitteilung der japanischen Autoren keinen Anhalt für eine Erklärung.

In der Niere wurde übrigens von PRANGE et al. (27) bei Ratten die Aktivität eines anderen Enzyms, der Catechol-O-Methyltransferase (COMT), untersucht; interessanterweise wurde dabei eine Abnahme der Enzymaktivität mit steigendem Alter gefunden. Man kann also nicht generell voraussagen, ob die Aktivität eines Enzyms mit steigendem Alter zunimmt, abnimmt oder konstant bleibt.

Auch die MAO-Aktivität des Dünn- und Dickdarms steigt im Gegensatz zu den meisten anderen untersuchten Organen zunächst nicht kontinuierlich an. Vielmehr folgt hier einem anfänglich steilen Anstieg zunächst ein ebenso steiler Abfall. Erst dann steigt die Aktivität kontinuierlich an. Dieses eben beschriebene Verhalten der Aktivität ist beim Dünndarm stärker ausgeprägt als beim Dickdarm. Über den gesamten Untersuchungszeitraum betrachtet, beträgt beim Dünndarm der Anfangswert (bei 14 Tage alten Tieren) 89% des Endwertes, beim Dickdarm 47%.

In der Lunge steigt die MAO-Aktivität mit zunehmendem Alter an. Sie zeigt in der Zeitspanne vom 22. Tag (Ende der Säugezeit) und acht Wochen (Eintritt der Geschlechtsreife) ihre stärkste Zunahme, welche aber im Vergleich zum Großhirn mit Hirnstamm, Kleinhirn, Herz, Leber und Niere gering ist; schon kurz nach der Geburt beträgt die MAO-Aktivität der Lunge 50% des Höchstwertes.

Das Herz zeigt während des gesamten untersuchten Zeitraums eine Zunahme der MAO-Aktivität. Während bei allen anderen untersuchten Organen die Aktivität beim Eintritt der Geschlechtsreife ihren höchsten Wert erreicht oder fast erreicht hat,

steigt beim Herzen nach einer langsamen Erhöhung in den ersten acht Wochen die Aktivität mit zunehmendem Alter immer stärker an. Sie beträgt bei der neugeborenen Ratte nur 7% des 26-Wochen-Wertes. Dies entspricht den Angaben von PRANGE et al. (27), welche 6,4% des Wertes bei 26 Wochen fanden. Nach ihren Ergebnissen ist im weiteren Lebensverlauf noch eine weitere beträchtliche Aktivitätszunahme zu erwarten.

Einzig und allein beim Hoden findet man keine Altersabhängigkeit der MAO-Aktivität. Die Extinktionswerte schwanken bei allen untersuchten Altersstufen um einen konstanten Wert, der zudem so niedrig wie bei keinem anderen untersuchten Organ ist.

Ordnet man die Organe nach ihrer Aktivitätszunahme im Laufe von 26 Wochen, so ergibt sich folgende Reihenfolge:

1. Herz	14 fache Aktivitätszunahme
2. Großhirn mit Hirnstamm	6 fache Aktivitätszunahme
3. Kleinhirn	6 fache Aktivitätszunahme
4. Niere	4 fache Aktivitätszunahme
5. Leber	2 fache Aktivitätszunahme
6. Lunge	2 fache Aktivitätszunahme
7. Dickdarm	2 fache Aktivitätszunahme
8. Dünndarm	0,1 fache Aktivitätszunahme
9. Hoden	keine Aktivitätszunahme

Es fällt auf, daß bei den Organen Großhirn mit Hirnstamm, Kleinhirn, Lunge, Leber und Niere die MAO-Aktivität nach der Geschlechtsreife nur noch wenig oder gar nicht mehr ansteigt. Das könnte auf einen Einfluß der Steroidhormone hinweisen.

OEPEN, SCHNEIDER et al. (23), SCHRÖDER (32) und KUHS (15) stellten im Schweinehirn eine Hemmung der MAO-Aktivität durch Steroidhormone fest; HERZ (10) kam bei Hundehirnen zu demselben Ergebnis. KLAIBER et al. (13) fanden eine Hemmung der MAO-Aktivität nach Östrogengabe im Plasma bei Frauen.

Das weist in dieselbe Richtung wie die bereits genannten Schwankungen der MAO-Aktivität während des Ovarial-Zyklus, welche bei der weiblichen Ratte von KOBAYASHI et al. (14), ZOLOVICK et al. (37), SALSEDUC et al. (30) und KAMBERI und KOBAYASHI (11) gefunden wurden und läßt am Einfluß der Sexualhormone auf die MAO-Aktivität nicht mehr zweifeln.

Ob allerdings das Erreichen der Endwerte nach der Geschlechtsreife damit erklärt werden kann, daß die jetzt vermehrt auftretenden Steroidhormone durch ihren hemmenden Effekt ein weiteres Ansteigen der MAO-Aktivität verhindern, muß offen bleiben. Befunde an Hodengewebe scheinen dem zunächst zu widersprechen. Es ist aber zu beachten, daß Testosteron eine deutlich geringere Hemmung auf die Aktivität der MAO hat als zum Beispiel Progesteron, Cortison oder Dehydroepiandrosteron. Eine Klärung der hier anschließenden interessanten Fragen setzt umfangreichere Untersuchungen unter Einbeziehung der morphologischen Veränderungen voraus. Für Darm und Herz scheinen auf jeden Fall zusätzliche Faktoren wirksam zu sein.

Außer der Frage nach organspezifischen Rezeptoren der Steroidhormone wird man der Bedeutung organspezifischer Isoenzyme nachgehen müssen: Für die Laktatdehydrogenase konnten GERLACH und FLEGELER (7) eine Aufteilung der Isoenzyme zeigen; mit zunehmendem Alter nehmen die LDH_3 - und LDH_4 -Isoenzyme zu, die LDH_1 - und LDH_2 -Isoenzyme ab und die LDH_4 -Isoenzyme teils zu, teils ab. Die Bedeutung genetischer Kontrollfunktionen der Entwicklung spezieller Organe und Organbereiche läßt sich durch Berücksichtigung dieser Verhältnisse vielleicht detaillierter analysieren.

Ein ganz anderes Problem ist die Veränderung von Enzymaktivitäten bei Rückbildungsvorgängen. FERAUDI et al. (3) haben schon 1968 eine Verminderung der Serum-Creatin-Phosphokinase (CPK)-Aktivität mit zunehmendem Lebensalter bei gesunden Männern festgestellt. Bei Frauen waren die Ergebnisse unauffällig und statistisch nicht gesichert. PLATT (25) be-

richtete 1970 über altersabhängige Aktivitätsänderungen lysosomaler Enzyme in Serum und Organen erwachsener Probanden, wobei vor allem eine Erhöhung der Proteinkonzentration in Leber und Niere und signifikante Aktivitätsänderungen der Glycosaminoglycano-Hydrolasen auffiel.

Für unsere Problemstellung wichtig sind vor allem die Befunde von ROBINSON 1971 (28), der eine Zunahme der MAO-Aktivität des menschlichen Gehirns im höheren Alter feststellte.

Eine entsprechende Aktivitätskontrolle der MAO war in unserer Versuchsanordnung an Ratten nicht möglich. Die von uns erarbeiteten Verhältnisse während der Entwicklung lassen aber erwarten, daß während der Rückbildung nicht nur das Gehirn Aufmerksamkeit verdient. Sie regen damit an, in Zukunft bei (der Huntingtonschen Chorea, der Pick'schen Atrophie, dem Morbus Alzheimer und anderen) hirnatrophischen Prozessen nicht nur auf den hirnlokalakzentuierten Voralterungsprozeß zu achten, sondern die übrigen Körperorgane in die Untersuchungen einzubeziehen.

V. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde bei 44 vorwiegend männlichen Ratten des Stammes Wistar AF/Han die Abhängigkeit der Monoaminoxidase vom Alter der Tiere in neun Organen (Großhirn mit Hirnstamm, Kleinhirn, Lunge, Herz, Leber, Niere, Dünndarm, Dickdarm und Hoden) untersucht. Dazu wurde die von POPOV und Mitarbeitern (26) angegebene Methode nach variierenden Vorversuchen unverändert angewandt. Die Untersuchungen fanden im Zeitraum von einem Tag nach der Geburt, bis zu einem halben Jahr statt. Das Gewicht der Tiere erlaubte trotz seiner kurvenmäßig darstellbaren Beziehung zum Alter keine zuverlässigere Charakterisierung des Entwicklungsgrades als die Zeitangabe.

In Großhirn mit Hirnstamm, Kleinhirn, Lunge, Leber und Niere konnte ein kontinuierlicher Anstieg der MAO-Aktivität mit zunehmendem Alter von der Geburt bis zur Geschlechtsreife gefunden werden. Im weiteren untersuchten Zeitraum (bis 1/2 Jahr) blieb die Aktivität konstant.

Im Herzen nahm die MAO-Aktivität während des gesamten untersuchten Zeitraums zu.

Im Dünn- und Dickdarm nahm die Aktivität zuerst zu (in den ersten 4 - 5 Wochen), fiel dann aber ebenso wieder ab (bis zum Eintritt der Geschlechtsreife (8 Wochen)) und näherte sich in der weiteren Entwicklung der Ratte einem Endwert.

Die niedrigste MAO-Aktivität aller untersuchten Organe fand sich im Hoden. Sie zeigte sich in dem untersuchten Zeitraum vom Alter unbeeinflusst.

Die Abhängigkeit der MAO-Aktivität von Steroidhormonen und Aktivitätsveränderungen anderer Enzyme während der Entwicklung und Rückbildung werden diskutiert.

VI. Literaturverzeichnis

1. AKINDELE, M.O.:
Monoamine oxidase Inhibitors, Sleep and Mood.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 29, 47-56 (1970)
2. BENNINGHOFF, A. und K. GOERTTLER:
Lehrbuch der Anatomie des Menschen, Band III, 8. Auflage.
Verlag Urban & Schwarzenberg, München-Berlin 1967
3. FERANDI, M., K. HARM und H. SCHMIDT:
Statistische Untersuchungen zur Frage der Normalwerte
und der physiologischen Variabilität der Serum-
Kreatin-Phosphokinase.
Enzym. biol. clin. 9, 338-354 (1968)
4. FIEKAS, H.-J.:
Monoaminoxidase-Aktivitätsbestimmungen in verschiedenen
Organen und Hirngebieten einiger Haus- und Nagetiere.
Dissertation Marburg 1974
5. FISCHER, W.:
Über die Monoaminoxidase-Aktivität in verschiedenen
Hirnregionen von Patienten mit primär extracerebralen
Erkrankungen.
Dissertation Marburg 1974 (in Vorbereitung)
6. FREICKMANN, H.-J.:
Über die Monoaminoxidase-Aktivität in verschiedenen
Hirnregionen von Patienten mit Herzinsuffizienz.
Dissertation Marburg 1974
7. GERLACH, U. und W. FLEGELER
Variations with Age in the Lactate Dehydrogenase
Isoenzyme Pattern in the Aorta of Rats.
Enzyme 14, 1-12 (1972/73)

8. GHOSH, S.K. und S.R. GUHA:
Oxidation of Monoamines in Developing Rat and Guinea Pig Brain.
J. of Neurochem. 19, 229-231 (1971)
9. GUGGENHEIM, M.:
Die biogenen Amine.
Verlag von S. Karger, Basel 1951
10. HERZ, W.:
Über den Einfluß verschiedener Sexualhormone auf die Monoaminoxidase-Aktivität verschiedener Hirnregionen des Hundes (in vitro und in vivo Versuche).
Dissertation Marburg 1974
11. KAMBERI, I.A. und Y. KOBAYASHI:
Monoamine oxidase Activity in the Hypothalamus and other Brain Areas and in some Endocrine Glands of the Rat during the Estrus Cycle.
J. of Neurochem. 17, 261-268 (1970)
12. KARLSON, P.:
Kurzes Lehrbuch der Biochemie, 7. Auflage.
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1970
13. KLAIBER, E.L., Y. KOBAYASHI, D.M. BROVERMANN und F. HALL:
Plasma Monoamine oxidase Activity in regularly menstruating Women and in amenorrheic Women Receiving cyclic Treatment with Estrogens and a Progestine.
J. Clin. Endocr. 33, 630-638 (1971)
14. KOBAYASHI, T., T. KOBAYASHI, J. KATO und H. MINAGUCHI:
Fluctuations in Monoamine oxidase Activity in the Hypothalamus of Rat during the Estrous Cycle and after Castration.
Endocr. Jap. 11, 283-290 (1964)

15. KUHS, K.:
Abhängigkeit der Monoaminoxidase-Aktivität des
Schweinegehirns von Steroidhormonen.
Dissertation Marburg 1973
16. KUSCHINSKY, G. und H. LÜLLMANN:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, 5. Auflage.
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1972
17. KUZUYA, H. und T. NAGATSU:
Flavins and Monoamine oxidase Acitivity in the
Brain, Liver and Kidney of the developing Rat.
J. of Neurochem. 16, 123-125 (1969)
18. LEMAY, A. und L. BERLINGUET:
Influence de la castration et des hormones
sexuelles sur l' Activité de la Monoamine
oxidase chez le rat.
Rev. Can. Biol. 26, 295-303 (1967)
19. MACHOVICH, R.:
Postnatal Development of Rat Pancreatic Esterase.
Enzyme 17, 265-268 (1974)
20. MC GEE, M., O. GREENGARD and W.E. KNOX:
The Developmental Formation of Asparaginase in
Liver and its Distribution in Rat Tissues.
Enzyme 12, 1-12 (1971)
21. OEPEN, H:
Persönliche Mitteilungen.
22. OEPEN, H:
Steroid metabolism and thrombocyte serotonin in
Huntington's Chorea.
Advances Neurol. 1, 551-552 (1973)

23. OEPEN, H., G. SCHNEIDER und K. KUHS:
Monoamine oxidase Activity in different Brain Regions
of the Pig in vitro influenced by Steroid Hormones.
In Vorbereitung (1974)
24. PIRAS, R. und M.M. PIRAS:
The Developmental Formation of Enzymes Involved
in Glykogen Metabolism.
Enzyme 15, 82-96 (1973)
25. PLATT, D.:
Altersabhängige Aktivitätsveränderungen lysosomaler
Enzyme (Glycosaminoglycano-Hydrolasen) in Serum und
Organen des Menschen.
Dtsch. med. Wschr. 95, 634-637 (1970)
26. POPOV, N., V. RÖSLER, CHR. THIELMANN und H. MATTHIES:
Eine empfindliche Methode zur Bestimmung der
Monoaminoxidase-Aktivität im Gewebe durch
Aldehydsemikarbazon-Messung.
Acta biol. med. germ. 26, 239-245 (1971)
27. PRANGE, A.J., J.E. WHITE, M.A. LIPTON und A.M. KINKEAD:
Influence of Age on Monoamine oxidase and Catechol-
O-Methyltransferase in Rat Tissues.
Life Sci. 6, 581-587 (1967)
28. ROBINSON, D.S., J.M. DAVIS, A. NIES, C.L. RAVARIS und
D. SYLVESTER:
Relation of Sex and Aging to Monoamine oxidase
Activity of Human Brain, Plasma and Platelets.
Arch. Gen. Psychiat. 24, 536-539 (1971)
29. ROBINSON, D.S., A. NIES, J.N. DAVIS, J.M. DAVIS
W.E. BUNNEY, R.W. COLBURN, H.R. BOURNE, D.M. SHAW und
A.J. COPPEN
Aging, Monoamines and Monoamine oxidase Levels.
The Lancet 1, 290-291 (1972)

30. SALSEDUC, M.M., I.J. JOFRE und J.A. IZQUIERDO:
Monoamine oxidase and Catechol-O-Methyltransferase
Activity in cerebral Structures and Sexual Organs
of Rats during their Sexual-Cycle,
Med. Pharmacol. exp. (Basel) 14, 113-119 (1966)
31. SCHNEIDER, G.:
Persönliche Mitteilungen.
32. SCHRÖDER, F.:
Monoaminoxidase-Aktivitätsbestimmungen in Ratten-
hirnhomogenaten und in Mitochondrien-Fraktionen
von Ratten und Schweinehirnen, sowie Untersuchungen
über die Wirkungen von Steroidhormonen auf die
Enzymaktivität.
Dissertation Marburg 1973.
33. SOBOTTA, J. und H. BECHER:
Atlas der Anatomie des Menschen, Band III, 16. Auflage.
Verlag Urban & Schwarzenberg, München-Berlin 1962
34. STRAEHLER-POHL, J.:
Der Einfluß von Sexual- und Steroidhormonen auf die
Monoaminoxidase-Aktivität in Hundeorganen.
Dissertation Marburg 1974
35. THORNDIKE, J.:
Development of Serine Dehydratase Activity in
Mouse Liver.
Enzyme 14, 257-260 (1973)
36. VOSS, H. und R. HERRLINGER:
Taschenbuch der Anatomie, Band III, 12. Auflage.
Gustav Fischer-Verlag, Stuttgart 1964
37. ZOLOVICK, A.J., R. PEARSE, K.W. BOEHLKE, B.E. ELEFThERIOU:
Monoamine oxidase Activity in various Parts
of Brain during the Estrous Cycle.
Science 154, 649 (1966)

Ich möchte nicht vergessen, Herrn Prof. Dr. med. H. Oepen für die Anregung zu der vorliegenden Arbeit, sowie für sein ständiges Interesse und seine guten Ratschläge herzlich zu danken.

Ich danke auch vielmals Herrn Dr. G. Schneider für seine selbstlose Unterstützung bei den Untersuchungen und seine Hilfe bei der Aufzucht der Versuchstiere und bei der Anfertigung der Arbeit.

Von den Damen des Labors sei Frau S. Urlaub herzlich gedankt.

Lebenslauf

Als Sohn des Zahnarztes Hans Schaber und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Weisser, wurde ich am 11. Januar 1949 in Freudenstadt geboren.

Die Grundschule besuchte ich von 1955 bis 1959 in Stuttgart-Bad Cannstatt. Von 1959 bis 1968 besuchte ich das Johannes-Kepler-Gymnasium und das Gottlieb-Daimler-Gymnasium in Bad Cannstatt, in welchem ich im Juni 1968 mein Abitur ablegte.

Im Wintersemester 1968/69 studierte ich an der Philipps-Universität Marburg (Lahn) Naturwissenschaften. Nach Erlangung eines Studienplatzes in Marburg im Sommersemester 1969 studierte ich Zahnmedizin und legte im Frühjahr 1970 mein Vorphysikum und im Sommer 1971 mein Physikum ab.

Am 23. Juli 1974 beendete ich das Studium mit dem Staatsexamen.

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten:

Amon, Aurich, Bernhardt, Bode, Castenholz, Dehnicke, Dimroth, Englhardt, Haberich, Hennis, Hensel, Hering, Heuser, Hort, Janke, Karlson, Keil, Koecke, Kühnel, Niemeyer, Nöth, Oepen, Petry, Pfütz, Riecken, Rohen, Rosemann, Rupec, Schienbein, Schiff, Schmid, Schmidt, Schmitz-Moormann, Schneider, Schnell, Scriba, Seidel, Spröggel, Walcher, Wendt.

